AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT
ROSTOCK
DIREKTOR: PROFESSOR Dr. med. *W. FISCHER*

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE SOGENANNTEN LYMPHOEPITHELIOME

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER ZAHNÄRZTLICHEN DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT
ROSTOCK

VORGELEGT VON

SIEGFRIED BENDIX
ZAHNARZT AUS RIBNITZ i. M.

ROSTOCK
CARL HINSTORFFS HOFBUCHDRUCKEREI
1932

Referent: Prof. Dr. Fischer.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Unter Lymphoepitheliomen verstehen wir bösartge Geschwülste, die durch eine innige Verbindung von Carcinomzellen mit Lymphozyten gekennzeichnet sind. Sie sind zuerst von Régaud und Schmincke im Jahre 1921 beschrieben worden. Zwar soll Régaud nach einer Arbeit des Amerikaners Ewing schon im Jahre 1912 über ähnliche Geschwülste berichtet haben. Doch handelt es sich hier offenbar um einen Irrtum, da sich in der zitierten Abhandlung keinerlei Angaben über solche Tumoren finden. Ewings Äußerungen scheinen sich vielmehr auf einen Vortrag zu beziehen, den Régaud im Mai 1921 auf dem Oto-rhinolaryngologischen Kongreß in Paris gehalten hat. Mir war diese Arbeit leider nicht im Original zugänglich. Soweit aber aus einer Schrift Jovins hervorgeht, hat Régaud darin über einen Pharynxtumor berichtet, der in seiner Struktur eine große Ähnlichkeit mit den sogenannten lymphoepithelialen Organen hatte; er hat für ihn deshalb den Namen „Lymphoepitheliom" vorgeschlagen. Es heißt in dem Zitat wörtlich: „Il s'agit donc d'une tumeur dans laquelle il y a une association étroite et constante entre l'élément épithélial et l'élément lymphoide. Le néoplasme mérite le nom de lympho-épithéliom qui rappelle le tissu normal lympho-épithélial dont il paraît être une dérivation."

Kurze Zeit später hat Schmincke unabhängig von Régaud über ähnliche Tumoren berichtet und sie ebenso wie dieser wegen ihrer histologischen Ähnlichkeit mit den lymphoepithelialen Organen als Lymphoepitheliome bezeichnet. Schmincke hat im ganzen fünf Fälle beobachtet. Die Geschwülste nahmen ihren Ausgang von den Gaumen- oder Rachenmandeln. Sie waren z. T. ulceriert und von beträchtlicher Größe. Metastasen konnten nur in einem Falle festgestellt werden. Klinisch verhielten sie sich insofern günstig, als alle Fälle durch Röntgen- oder Radiumbestrahlung schnell zur Abheilung gebracht werden konnten. Ob diese Heilung eine dauernde war, ließ sich leider nicht feststellen, da Schmincke die Patienten nicht lange genug beobachten konnte.

Histologisch stimmten alle fünf Fälle weitgehend überein. Das Gewebe bestand aus Epithelzellen, die teils einzeln, teils in Strängen oder ganzen Zellnestern gelagert waren. Die Epithelien wiesen deutliche Zeichen von Atypien und Kernteilungen auf. An einigen Stellen machten die Tumoren den Eindruck eines großzelligen Sarkoms. Bei genauerem Studium war ein epitheliales Retikulum zu erkennen, dessen Maschen stark mit Lymphozyten durchsetzt waren, und zwar an manchen Stellen in solchem Maße, daß es nicht mehr möglich war, die beiden Zellelemente auseinanderzuhalten. Doch ließ sich durch Schütteln der Schnitte und Auspinseln der Lymphozyten der retikulär-synzytiale Bau der Geschwulst sicherstellen.

Die Herkunft der Lymphozyten nahm Schmincke aus den Gefäßen an. Er schloß dies aus einem gehäuften Auftreten der lymphoiden Zellen in den Gefäßlumina und in den perivaskulären Gebieten. Ein primäres selbständiges Wachstum der Lymphozyten konnte Schmincke nicht nachweisen; doch nahm er an, daß die Lymphozyten nach Einwanderung in die Geschwulst sich außerordentlich rasch vermehrten.

Als klinische Eigentümlichkeit dieser Tumoren hob Schmincke ihre hohe Radiosensibilität hervor und schrieb ihnen dementsprechend eine gute Prognose zu. Wenn in seinen Fällen die Tumoren auch prompt auf Bestrahlung reagierten, so war er doch nicht berechtigt, von wirklicher Heilung zu sprechen, da bekanntlich bösartige Tumoren auch nach einer anfänglich guten Beeinflussung durch Bestrahlung oft rezidivieren und tödlich verlaufen. Um von Heilung zu sprechen, ist nach unserer heutigen Kenntnis eine mindestens dreijährige Symptomfreiheit notwendig, die Schmincke aber in keinem seiner Fälle nachweisen konnte. Weiter kann man die gute Beeinflussung dieser Neoplasmen durch Radiumbestrahlung auch nicht als besonderes Charakteristikum gerade dieser Tumoren hinstellen, da andere Neubildungen der Tonsillen und des Nasopharynx, insbesondere die Sarkome, ebenfalls sehr gut auf Bestrahlung ansprechen. Wir werden hierauf später noch ausführlich einzugehen haben.

Die Frage, ob diese Tumoren metastasieren, hat zuerst Derigs untersucht. Diese Frage ist deshalb von Bedeutung, weil sie einmal ein wichtiges Kriterium für die Bösartigkeit und Prognose dieser Geschwülste ist; zum andern könnte

man aus dem Aufbau der Metastasen schließen, inwieweit die epithelialen und lymphoiden Zellelemente selbständig an dem Aufbau der Geschwulst beteiligt sind. Derigs fand nun in ihrem Falle, daß in allen Metastasen das epitheliale Element vorherrschte. Die Epithelzellen lagen manchmal in großen Zellhaufen zusammen, oder es zeigte sich wieder der retikuläre Zellverband. In dem Retikulum hatten sich zahlreiche Lymphozyten eingenistet; auch einige wenige eosinophile Leukozyten ließen sich nachweisen. Es waren aber keine Anzeichen vorhanden, aus denen man auf ein geschwulstmäßiges Wachstum der Lymphozyten hätte schließen können. Es fanden sich nirgends reine Lymphozytenansammlungen; auch wurden keine Mitosen oder Atypien der lympoiden Zellen beobachtet. Derigs kam deshalb zu dem Schluß, daß es sich bei diesen Tumoren um rein epitheliale Neubildungen handelt. Das Epithel behält aber, so meinte sie, die Fähigkeit der Retikulierung bei und übt eine Art Chemotaxis auf die Lymphozyten aus.

Eine größere Anzahl dieser Tumoren untersuchte Jovin. Er beschrieb sieben Fälle, von denen drei an den Tonsillen und vier im Nasopharynx saßen. Der erste Fall war bereits von Régaud mitgeteilt und ist weiter oben erwähnt worden. Die übrigen sechs Fälle waren eigene Beobachtungen. Jovin stimmte in seinen Ansichten fast vollkommen mit Schmincke überein. Auch er hob ganz besonders die Radiosensibilität dieser Tumoren hervor. Bezüglich der Metastasierung dieser Geschwülste wich er hingegen von Schmincke ab. Während dieser Metastasen für sehr selten hielt, glaubte Jovin, daß sie außerordentlich häufig wären. Beachtenswert ist noch, daß sich seine Fälle durch große Bösartigkeit auszeichneten. Von den sieben beschriebenen Fällen kamen fünf trotz Röntgenbestrahlung zu Tode.

Ein weiterer Fall von Lymphoepitheliom wurde von Ferreri beschrieben. Der Tumor hatte seinen Sitz im Nasopharynx. Nachdem die Diagnose durch den histologischen Befund gesichert war, wurde bei dem Patienten die Behandlung mit Röntgentiefenbestrahlung eingeleitet. Der Prozeß bildete sich darauf schnell zurück. Ferreri zitierte ferner einen von Campo beschriebenen Fall. Beide Fälle waren dadurch bemerkenswert, daß die Tumoren stark ulceriert waren und zu schwer stillbaren Spontanblutungen ge-

führt hatten. Der Fall Campo's war sogar an einer solchen Blutung gestorben.

Über einen lymphoepithelialen Tumor des Kehlkopfes mit ausgedehnten Metastasen in den regionären Lymphknoten und in der Lunge hat Vossenberg berichtet. In seinem Falle wurde der Larynx total exstirpiert und die Operationswunde und die Lymphknoten nachbestrahlt. Es trat zunächst Besserung ein, dann mehrfache Recidive und schließlich Tod durch Erstickung. Vossenberg hielt diese Tumoren für echte Mischtumoren; er meinte also, daß Epithel und lymphoide Elemente in gleicher Weise an dem Aufbau der Geschwulst beteiligt wären. Die hohe Radiosensibilität dieser Tumoren läßt sich nach seiner Ansicht dadurch erklären, daß sich Lymphozyten und Epithel gegenseitig so sehr beinflussen, daß bei Zerstörung des einen Teiles auch der andere in seinem Wachstum gehemmt wird. Da die Lymphozyten bekanntlich sehr schnell durch Röntgenstrahlen zerstört würden, müßte auch der epitheliale Teil der Geschwulst zugrunde gehen.

Über einen weiteren Fall von Lymphoepitheliom hat Gerst auf dem Kongreß Südwestdeutscher Laryngologen in Nürnberg berichtet. Es handelte sich hierbei um einen 33jährigen Mann mit einem bohnengroßen Tumor im Nasopharynx, der bis in die rechte Choane hineinreichte. Zu beiden Seiten des Sternocleidomastoideus fanden sich pflaumengroße, höckrige Lymphknotenmetastasen. Der Tumor wurde operativ entfernt; die Lymphknoten und Tumorreste wurden nachbestrahlt. Die Schwellung der Lymphknoten ging darauf zurück. Der Patient war fünf Monate nach der Operation noch rezidivfrei. In der Diskussion zu diesem Vortrag meinte M. Meyer, daß Lymphoepitheliome wenig zu Metastasen neigten und gut auf Bestrahlung ansprächen. Brock führte bei der gleichen Gelegenheit aus, daß an der Erlanger Klinik in den letzten zehn Jahren zehn Fälle von Lymphoepitheliomen beobachtet worden seien. Sie sprachen ebenfalls gut auf Bestrahlung an; dennoch sei die Prognose vorsichtig zu stellen, da man noch ein bis zwei Jahre nach der Behandlung Metastasen beobachten könne. Kirch stimmte Brock zu, hielt Metastasen aber nicht für häufig.

Greef berichtete ebenfalls über zwei Fälle von Lymphoepitheliomen. Der erste betraf einen 34jährigen Mann mit einem Tumor der rechten Tonsille. Da die histologische

Untersuchung das bekannte Bild eines lymphoepithelialen Carcinoms ergab, wurde der Patient bestrahlt, worauf der Prozeß sich schnell zurückbildete. Der Patient konnte schon zwei Wochen nach Einlieferung in die Klinik wieder entlassen werden. Der zweite Fall, den Greef beobachtet hat, verdient insofern Beachtung, als er einer von den wenigen ist, die mehere Jahre hindurch unter klinischer Beobachtung gestanden haben. Es handelte sich um einen 24jährigen jungen Mann mit stark vergrößerter rechter Tonsille. Der Nasenrachenraum war vollkommen von Tumormassen ausgefüllt. Lymphknotenmetastasen waren nicht vorhanden. Die histologische Untersuchung ergab wiederum einen lymphoepithelialen Tumor. Der Patient wurde bestrahlt, und die Geschwulst ging in kurzer Zeit zurück. Der Patient ist jetzt 4½ Jahre rezidivfrei.

Ausgedehnte Untersuchungen über diese Tumoren führte der Amerikaner Ewing durch. Er untersuchte 200 Tumoren der Tonsillen und 100 Tumoren des Nasopharynx. Er fand in der ersten Gruppe 4 % und in der zweiten Gruppe 11 % der von Schmincke beschriebenen Tumoren. Er wich in seinen Ansichten von denen Schminkes wesentlich ab. Er schreibt wörtlich: „The present available data seem to call for the recognition of epidermoid carcinoma occuring espacially in the nasopharynx and designated by Régaud and Schmincke as lymphoepithelioma. The tumors arise from modified epithelium overlying lymphoid structures in tonsils, base of tongue and nasopharynx. They occur at all ages, frequently in young subjects, grow slowly, are often overlooked, tend to produce early metastases in the neck, and later widespread extensions to liver and bone marrow, and are generally fatal. They exhibit a marked primary response to radiation. The diagnosis must be based on the structure, which shows sheets of pale staining epithelial cells often in syncytia, and infiltrated with many lymphocytes, both in the primary tumor and in metastases. It seems possible that the admixture of lymphocytes may be the result of a low grade inflammatory process occuring in certain other tumors, but their appearence in metastases is probably not to be explained in this way."

Die letzten beiden Fälle dieser Tumoren wurden, soweit mir bekannt ist, vor zwei Jahren von Grosse-Wietfeld veröffentlicht. Im ersten Falle handelte es sich um eine

Tabelle I.

Untersucher:	Alter und Geschlecht des Patienten	Sitz des Tumors	Größe und Kosistenz des Tumors
Schmincke:	35 j. Mann	re. Gaumenmandel	pflaumengroß, ulceriert
	62 j. Frau	li. Gaumenmandel	hühnereigroß, derb höckerig
	46 j. Mann	re. Gaumenmandel	kirschgroß derbe
	32 j. Mann	li. Rachenwand	höckerig
	54 j. Mann	li. Gaumenmandel	kleinkinderfaustgroß, ulceriert
Derigs:	15 j. Knabe	Rachenwand	taubeneigroß
	51 j. Mann	li. Pharynxwand	?
	31 j. Mann	re. Gaumenmandel	Faustgröße
	56 j. Mann	Pharynxwand	?
	48 j. Mann	re. Gaumenmandel	wärzchenförmig ulceriert
Jowin:	52 j. Frau	re. Gaumenmandel	2—3 cm groß
	57 j. Mann	Nasopharynx	faustgroß
	52 j. Frau	Nasopharynx	?
Greef:	34 j. Mann	re. Gaumenmandel	derb, ulceriert
	24 j. Mann	re. Gaumenmandel	?
Gerst:	33 j. Mann	Nasopharynx	Bohnengröße
Ferreri:	27 j. Mann	Nasopharynx	?
Vossenberg:	66 j. Mann	Kehlkopf	höckeriger Tumor
Große-Wietfeld:	46 j. Frau	re. Gaumenmandel	derb, höckerig
	29 j. Frau	Thymus	—
Kneriger und Priesel:	71 j. Mann	Thymus	—
Nathan:	40 j. Frau	Thymus	—

Zu diesen 22 Fällen kommen noch 20 Fälle (19 v. Ewing und 1 von Campo), von die Summe von 42 Fällen.

Metastasen	Dauer der Krankheit	Therapie	Erfolge	Weitere Beobachtung
nicht festgestellt	6 Monate	Rö. Bestr.	Symptomfreiheit	fehlt
„	1 Monat	Rad. Bestr.	„	„
reg. Lymphknoten	3 Monate	Rö. Bestr.	„	„
nicht festgestellt	?	Rad. Bestr.	„	„
„	?	Rad. Bestr.	?	„
regionäre Lymphknoten und Lunge	?	Rad. Bestr.	völlig negativ	exitus
reg. Lymphknoten	4 Monate	Oper. u. Bestr.	Symptomfreiheit	15 Mon. p. op. an Rez. +
„	11 Monate	Rad Bestr.	Besserung	3 „ später +
„	18 Monate	Rö. Bestr.	Symptomfreiheit	1 Jahr später +
„	5 Monate	Rö. Bestr.	„	11 Mon. später +
„	1 Monat	Rö. Bestr.	„	3 Jah. sp. noch rez. frei
„	8 Monate	Rö. Bestr.	„	1 „ „ „ „ „
„	2 Jahre	Rö. Bestr	Rückgang des Tumors	3 Mon. später
nicht festgestellt	3 Monate	Rö. Bestr.	Symptomfreiheit	fehlt
„	5 Monate	Rö. Bestr.	„	4½ J. sp. noch rez. frei
reg. Lymphknoten	?	Oper. u. Bestr.	„	5 Mon. „ „ „
„	6 Monate	Rö. Bestr.	„	5 „ „ „ „ „
regionäre Lymphknoten und Lunge	6 Monate	Oper. u. Bestr.	Besserung	11 „ sp. an Rez. +
reg. Lymphknoten	4 Monate	Rö. Bestr.	Symptomfreiheit	fehlt
„	?	Rö. Bestr.	„	6 Mon. sp. noch rez. frei
Lunge	—	—	—	exitus
Lungen und Herzbeutel	—	—	—	exitus

denen mir die Krankengeschichten nicht zugänglich waren; zusammen ergibt sich also

Neubildung der rechten Tonsille. Im rechten Oberkieferwinkel fand sich ein druckempfindliches Lymphknotenpaket. Die histologische Untersuchung ergab den typischen Befund einem Lymphoepithelioms. Der Tumor wurde operativ entfernt; die Tumorreste und Lymphknoten wurden nachbestrahlt. Nach drei Wochen war kein pathologischer Befund mehr feststellbar. Der Patient hat sich der weiteren Beobachtung entzogen.

Der zweite Fall betraf ein Lymphoepitheliom der Thymusdrüse. Es handelte sich um eine 29jährige Frau, die mit Beschwerden allgemeiner Natur in die Hände des Arztes gekommen war. Bei der klinischen Untersuchung fand sich eine Schwellung der supraclavikulären Lymphknoten beiderseits; rechts fand sich ein kinderfaustgroßes bis unter die Clavikula reichendes Lymphknotenpaket. Die histologische Untersuchung der Probeexcision ergab ein Lymphoepitheliom mit wahrscheinlichem Ausgangspunkt vom Thymus. Die Patientin wurde daraufhin bestrahlt, worauf sich der Prozeß zurückbildete und auch das Allgemeinbefinden besser wurde. Patientin war sechs Monate später noch recidivfrei. Weiteres Schicksal ist unbekannt.

Lymphoepitheliome des Thymus waren vorher nur zweimal beobachtet worden. Der erste Fall war 1923 von Kneriger und Priesel beschrieben worden. Sie fanden den Tumor zufällig bei der Sektion einer Frau, die an einer tuberkulösen Pleuritis gestorben war. Obgleich der Tumor deutlich ein infiltrierendes Wachstum zeigte, hielten sie seine Malignität für sehr beschränkt. Der zweite Fall war vor einiger Zeit von Nathan mitgeteilt worden. Auch hier wurde der Tumor erst bei der Sektion entdeckt. Er zeigte ebenfalls deutlich infiltrierendes Wachstum mit Metastasenbildung in Lunge und Herzbeutel.

In Tabelle I habe ich die in der Literatur gefundenen Fälle noch einmal kurz zusammengefaßt. Wie daraus hervorgeht, gingen von den 42 beschriebenen Lymphoepitheliomen 18 von den Gaumenmandeln aus, 20 von den Rachenmandeln, 3 vom Thymus und 1 vom Kehlkopf. In Anbetracht der geringen Anzahl der Beobachtungen und der vielen Fragen, die noch einer Klärung bedürfen, scheint es mir berechtigt, über einige weitere Fälle zu berichten, die in den letzten Jahren im hiesigen pathologischen Institut zur Beobachtung kamen.

Eigene Untersuchungen.

1. Fall: Probeexcision aus einem von der Rachenmandel ausgehenden Tumor bei einer 48jährigen Frau. Da der Fall schon einige Jahre zurückliegt, war es mir leider nicht mehr möglich, die Krankengeschichte zu erhalten. Die Patientin ist nach Feststellung der Diagnose in der Universitätsklinik Kiel mit Radium bestrahlt worden. Sie ist heute vollkommen beschwerdefrei und hat in den letzten beiden Jahren 30 Pfund an Gewicht zugenommen.

Histologische Untersuchung:

Man sieht unter dem Oberflächenepithel solide epitheliale Massen von deutlich blastomatösem Charakter, die tief ins lymphatische Gewebe eingedrungen sind und viele Kernteilungsfiguren enthalten. Die Kerne der Epithelzellen färben sich nur schwach; sie sind unregelmäßig gestaltet und weichen in ihrer Größe von einander ab. Die protoplasmatische Grundsubstanz ist teilweise ohne scharfe Zellgrenzen. An einigen Stellen sind dem Epithel zahlreiche Riesenzellen beigemischt, die weder dem Typus der Langhans'schen noch anderen bekannten Riesenzelltypen entsprechen. Es sind große, in ihrem Protoplasmaleib rundliche oder polygonal gestaltete Zellen, die sich zum Teil aus dem synzytialen Verband gelöst haben, die aber an einigen Stellen noch mit dem umgebenden Epithel in Verbindung stehen. Die Kerne dieser Riesenzellen sind bald unregelmäßig im Zelleib gelagert, bald liegen sie in Haufen zusammen. Sie färben sich etwas stärker als die der umgebenden Epithelien und sind meistens kleiner als diese. Es handelt sich hier offenbar um dieselben Zellen, die schon von Schmincke in drei seiner Fälle beschrieben wurden. Sie sind nach ihm als Epithelien aufzufassen, die aus dem synzytialen Verband gerissen sind und sich in Lösung befinden.

Einige Stellen der Geschwulst sind deutlich retikulär gebaut. Zwischen den Maschen des epithelialen Retikulums finden sich zahlreiche Lymphozyten, daneben auch einige eosinophile Leukozyten und Plasmazellen. An manchen Stellen ist die Infiltration so stark, daß eine optische Trennung der einzelnen Zellelemente nicht mehr möglich ist, während an anderen Stellen ein geschlossener synzytialer Bau vorherrscht, und die lymphozitäre Infiltration fast vollkommen

fehlt. Gefäße sind in dem Präparat nur wenig vorhanden, ebenso sind besonders auffallende perisvaskuläre Lymphozytenansammlungen nicht feststellbar.

2. *Fall:* Operativ entfernte Tonsille einer 27jährigen Frau. Die Patientin bemerkte zufällig vor dem Spiegel, daß die rechte Tonsille größer war als die linke. Sie ging zum Arzt, der sie in die hiesige Universitäts-Ohrenklinik überwies.

In der Klinik wurde folgender Befund erhoben: Die rechte Tonsille war stark prominent, etwa ein halb Mal größer als die linke. Sie zeigte auf ihrer medialen Fläche ein ungefähr zehnpfennigstückgroßes, unregelmäßig konturiertes, oberflächliches Ulcus. Die regionären Lymphknoten waren nicht palpabel.

Behandlung: Die Tonsille wurde enukleiert, und die Blutung durch Anlegen einer Klemme zum Stillstand gebracht.

Histologische Untersuchung:

Das Gewebe besteht zum größten Teil aus epithelialen Zellen mit deutlich blastomatösem Charakter. Das Oberflächenepithel ist fast überall scharf gegen das Tumorgewebe abgegrenzt. Nur an einer Stelle können wir erkennen, wie die Keimschichten des normalen Epithels krebsartig in die Tiefe wachsen. In einem Teil der Geschwulst herrscht ein geschlossener synzytialer Bau vor. Die Epithelien sind hier nur schwach färbbar; sie haben große blasige Kerne, die nur wenig Chromatin enthalten, unregelmäßig gestaltet sind und häufig in ihrer Größe variieren. Kernteilungsfiguren sind in mäßiger Anzahl vorhanden.

Andere Teile des Tumors zeigen deutlich retikulären Charakter. Die Epithelien haben feine protoplasmatische Ausläufer, die miteinander in Verbindung stehen. Sie bilden ein retikuläres Netz- und Maschenwerk mit ungleichen Zwischenräumen, die mehr oder weniger stark mit Lymphozyten durchsetzt sind. Die epitheliale Natur des Retikulums ist überall, besonders bei v. Giesonfärbung, mit Sicherheit zu erkennen. Manchmal finden sich inmitten des Retikulums noch kleine epitheliale Zellnester von geschlossenem Bau. An einer Stelle sieht man Erythrozyten in den Maschen des Gewebes, ein Befund, der offenbar auf die Operation zurückzuführen ist. Bindegewebsfasern sind nur in spärlichen Men-

gen vorhanden. Gefäße sind ebenfalls nur in geringer Anzahl sichtbar, doch keine bemerkenswerten Lymphozytensammlungen in den Lumina oder perivaskulären Gebieten.

3. Fall: Halslymphknotenmetastase, ausgehend von einem primären Tonsillartumor bei einer 30jährigen Frau.

Krankengeschichte: Seit drei Jahren hat die Patientin eine Schwellung an der linken Halsseite. Sie ist deswegen in der medizinischen Poliklinik häufiger bestrahlt worden (wie die Rückfrage ergibt, unter der Diagnose „Lymphogranulom"). Im September 1931 wurden der Patientin Nasenpolypen entfernt und im November die Gaumenmandeln. Seit Dezember besteht die Geschwulst in der augenblicklichen Stärke und ist angeblich nach der letzten Operation noch etwas gewachsen. Patientin wurde jetzt von der medizinischen Poliklinik in die chirurgische Klinik überwiesen. Seit Weihnachten hat Patientin häufig Ziehen in der linken Gesichtshälfte, besonders in der Ohrengegend. Sie will an Gewicht abgenommen haben. Nachtschweiß und Auswurf wurden nicht beobachtet.

Befund: 1,65 große, mittelkräftig gebaute Frau in mittlerem Ernährungszustand. Die rechte Tonsille fehlt. Auf der linken Seite sieht man eine ungefähr zweimarkstückgroße, tonsillenähnliche Vorwölbung. Zähne lückenhaft, Zunge o. B. Auf der linken Halsseite befindet sich unmittelbar unter dem Ohr ein ungefähr gänseeigroßer, auf der Unterlage verschieblicher, derber, nicht druckempfindlicher Tumor. Die umliegenden Lymphknoten sind nicht geschwollen.

Röntgenbefund: Der linke Hiluschatten ist etwas verstärkt. Anzeichen einer Metastase sind jedoch nicht vorhanden.

Behandlung: Da der Verdacht besteht, daß es sich bei der Lymphknotenschwellung um eine Metastase des exstirpierten Tonsillartumors handelt, wird der Tumor unter Lokalanästhesie entfernt. Bei der Operation zeigt es sich, daß der Lymphknoten fest mit der Umgebung verwachsen ist. Patientin wird noch mehrere Male bestrahlt und dann aus der Klinik entlassen.

Schlußbefund: In der Mitte der Operationsnarbe fühlt man eine rezidivverdächtige, derbe Infiltration. Im übrigen ist die Narbe vollkommen reaktionslos.

Histologische Untersuchung des Lymphknotens:

Das lymphatische Gewebe ist zum Teil sehr gut erhalten, an anderen Stellen ist es vollkommen durch epitheliale Massen ersetzt. Daß es sich hier um einen bösartigen Tumor handelt, geht aus dem Befund reichlicher Mitosen, aus der Hyperchromasie und dem Wechsel der Kerngröße hervor. Die Tumorzellen sind in diesem Falle nicht so hoch differenziert wie in den beiden vorhergehenden Fällen. Sie sind aber deutlich retikulär-synzitial gelagert. In den Maschen des epithelialen Retikulums finden sich Lymphozyten und einige wenige Leukozyten. Die epitheliale Natur der Geschwulst kommt am besten dort zum Ausdruck, wo die Zellen in geschlossenem Verbande liegen. Aus der retikulären Bauart in Verbindung mit der lymphozytären Infiltration müssen wir schließen, daß es sich hier um ein lymphoepitheliales Carcinom handelt.

Fassen wir die Befunde, die wir in unseren drei Fällen erhoben haben, noch einmal kurz zusammen, so können wir eine große Übereinstimmung feststellen. Alle drei Tumoren bestanden aus blaß färbbarem, wucherndem Epithel, das stellenweise retikulär gebaut war und mehr oder weniger stark mit Lymphozyten durchsetzt war. Die Neigung des Epithels zur Retikulierung war bei allen Fällen deutlich; daneben fanden sich aber in den Präparaten stets Stellen, wo ein geschlossener synzytialer Zellverband vorherrschte. Es handelt sich also in allen drei Fällen um typische Lymphoepitheliome, die im wesentlichen mit den in der Literatur beschriebenen Fällen übereinstimmen.

Fall 1 war durch die Beimengung von zahlreichen Riesenzellen ausgezeichnet, die offenbar epithelialer Natur waren. Ähnliche Gebilde scheinen bisher nur von Schmincke beobachtet zu sein. Auffällig war ihr gehäuftes Auftreten an einigen Stellen der Schnitte, während sie an anderen Stellen fast vollkommen fehlten. Es ist nicht anzunehmen, daß diese Riesenzellen eine Besonderheit der lymphoepithelialen Tumoren sind, einmal deshalb, weil sie nicht in allen Fällen nachweisbar waren, zum anderen, weil ähnliche Riesenzellen von vielen Autoren für alle Arten maligner Neoplasmen beschrieben worden sind.

Besprechung: Daß es sich bei unseren wie den in der Literatur beschriebenen Fällen um echte Tumoren gehandelt

hat, kann auf Grund ihres klinischen wie auch ihres histologischen Befundes wohl kaum bezweifelt werden. Es ist aber fraglich, ob diese Geschwülste wirklich eine Sonderstellung vor anderen bösartigen Neubildungen einnehmen, und ob für sie der Name Lymphoepitheliom berechtigt ist.

Wie wir gesehen haben, stimmt die Mehrzahl der Autoren in der Beschreibung der histologischen Bilder dieser Tumoren überein. Auch sehen die meisten sie als etwas Besonderes an und sprechen ihnen den Namen zu, den Schmincke ihnen gegeben hat. In einer unlängst publizierten Schrift wendet sich nun Babés dagegen, daß man diese Tumoren für etwas Besonderes hält und sie als Lympoepitheliome bezeichnet. Nach seiner Ansicht wäre dieser Name nur dann gerechtfertigt, wenn diese Tumoren echte Mischtumoren wären, das heißt, wenn Epithel und lymphoide Elemente in gleicher Weise an dem Aufbau der Geschwulst beteiligt wären. Er geht dabei von der irrigen Voraussetzung aus, daß Schmincke selbst diese Geschwülste für Mischtumoren gehalten hat. Dieser hat jedoch ausdrücklich von entodermalen, branchiogenen Carcinomen gesprochen und hat sie nur wegen der weitgehenden Analogie in ihrer histologischen Struktur mit dem Gewebe des Mutterbodens als Lymphoepitheliome bezeichnet. Daß es sich hier um reine epitheliale Neubildungen handelt, ist besonders von Derigs gezeigt worden; auch wir haben keine Anhaltspunkte gefunden, die für eine Mitbeteiligung der Lymphozyten an dem geschwulstmäßigen Wachstum sprechen. Wir müssen deshalb Babés zustimmen, wenn er diese Tumoren als echte Carcinome ansieht, doch scheint es mir keineswegs berechtigt, ihnen deshalb ihre Sonderstellung oder ihren Namen abzusprechen, da sie, wie wir sehen werden, genug Eigentümlichkeiten zeigen, die bei anderen Geschwülsten bisher nicht beobachtet worden sind.

Als zweites Argument gegen ihre Sonderstellung wendet Babés ein, die lymphozytäre Infiltration sei weiter nichts als der Ausdruck des Abwehrkampfes des Organismus gegen diese Tumoren, und wir fänden ähnliche Infiltrate bei vielen anderen Carcinomen. Dieser Erklärung kann ich nicht beipflichten. Ich habe jedenfalls niemals eine derart innige Durchsetzung von epithelialem Retikulum mit Lymphozyten feststellen können; auch sind die Abbildungen, die Babés seiner Arbeit als Beweis beifügt, nicht gerade geeignet,

seine Behauptungen zu bekräftigen. Wir müssen doch wohl annehmen, daß bei diesen Tumoren irgendwelche besonderen Beziehungen zwischen Epithel und Lymphozyten bestehen, wodurch diese zur Einwanderung veranlaßt werden.

Babés wendet weiter gegen die Besonderheit dieser Tumoren ein — und hiermit wendet er sich besonders gegen Jovin —, daß diese Geschwülste keineswegs retikulär gebaut seien. Dieser Einwand ist mir nicht ganz verständlich, weil ja gerade die Retikulierung des Epithels die Aufmerksamkeit der Autoren auf diese besondere Geschwulstform gelenkt hat. Babés ist geneigt, die Sonderstellung dieser Neubildungen anzuerkennen, falls es gelänge, die retikuläre Bauart in jedem Falle sicherzustellen. Wenn Babés nun die Retikulierung des Epithels in Jovins Fällen nicht hat feststellen können, so ist damit noch nicht bewiesen, daß diese Struktur nicht vorhanden war. Andere Autoren (Schmincke, Ewing, Greef) haben jedenfalls die retikuläre Bauart dieser Geschwulst völlig sichergestellt; auch aus meinen Fällen geht dieser Befund ganz klar hervor, so daß mir gerade in diesem Punkte keinerlei Zweifel mehr berechtigt erscheinen.

Wir können also Babés nur insoweit zustimmen, als er die Lymphoepitheliome nicht als Mischgeschwülste, sondern als Carcinome aufgefaßt wissen will. Die Argumente aber, die er gegen die Sonderstellung dieser Carcinome anführt, können wir nicht als beweiskräftig anerkennen. Sowohl die Retikulierung des Epithels als auch die innige Durchsetzung mit Lymphozyten sind Besonderheiten, wie sie bei anderen Carcinomen nicht vorkommen.

Wie lassen sich diese Besonderheiten erklären? Handelt es sich bei der innigen Durchsetzung von Carcinomgewebe mit Lymphozyten um eine Art Chemotaxis des Epithels auf die Lymphozyten, wie z. B. Derigs angenommen hat, oder haben wir hier nur ein hochdifferenziertes Carcinomgewebe vor uns, das den Bau des Mutterbodens mehr oder weniger weitgehend nachgeahmt hat? Derigs konnte für ihre Hypothese keine Beweise beibringen. Ich glaube sogar, daß ihre Annahme sehr wenig Wahrscheinlichkeit für sich hat, da nicht einzusehen ist, warum gerade das Deckepithel der Tonsillen eine Chemotaxis auf die Lymphozyten ausüben soll, während das dicht daneben liegende Schleimhaut-

epithel des Pharynx, das sich in seinem Bau, abgesehen von der Retikulierung, in nichts von dem Tonsillenepithel unterscheidet, diese Eigenschaft nicht haben soll.

Ich glaube vielmehr, daß die Retikulierung dieser Tumoren und ihre innige Durchsetzung mit Lymphozyten einzig und allein darauf zurückzuführen ist, daß diese Geschwülste sehr hoch differenziert sind und den Bau des Muttergewebes sehr weitgehend nachahmen. Es wird dies bei vielen Tumoren, die wir durchaus als Carcinome anzusehen gewohnt sind, beobachtet. Ich denke dabei an die Seminome und andere hochdifferenzierte Carcinome. Daß es sich bei den Lymphoepitheliomen wirklich um hochdifferenzierte Carcinome handelt, geht außer aus ihrem histologischen Bau auch aus ihrer begrenzten Malignität hervor; und zwar scheinen sie um so gutartiger zu sein, je stärker sie retikuliert sind und je mehr sie mit Lymphozyten durchsetzt sind. Von unsern Fällen war Fall 3 am wenigsten hoch differenziert. Es war auch der einzige, bei dem Lymphknotenmetastasen festgestellt werden konnten.

Wie die Lymphozyten in das Epithel gelangen, ist noch nicht geklärt. Schmincke schloß aus ihrem gehäuften Auftreten in den Gefäßlumina und in den perivaskulären Gebieten, daß sie aus den Gefäßen auswanderten und das Tumorgewebe durchsetzten. Dieser Ansicht Schminckes kann ich nicht ohne weiteres beistimmen, da der Vorgang ja ebensogut umgekehrt sein kann, d. h., daß die Lymphozyten in der Adventitia der Gefäße gebildet werden und von hier in die Lumina der Gefäße wie in das Tumorgewebe einwandern. Diese Anschauung scheint mir deshalb recht naheliegend zu sein, weil die Mehrzahl der Autoren die lymphoepithelialen Organe ebenso wie die Lymphknoten als Bildungsstätten der Lymphozyten ansieht. Warum die Lymphozyten in das Epithel eindringen, ist noch völlig dunkel. Wir dürfen annehmen, daß es dieselben Beweggründe sind, welche auch die Lymphozyten in das Epithel der normalen lymphoepithelialen Organe eindringen lassen. Bevor wir diese Gründe erkennen können, müssen wir wohl erst Näheres über die Beziehungen der Lymphozyten zu den Epithelien der normalen lymphoepithelialen Organe wissen.

Bezüglich der Malignität dieser Tumoren gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. Während die meisten (Schmincke, Ferreri, Greef u. a.) ihre Maligni-

tät für sehr beschränkt halten, schreibt Ewing ihnen eine außerordentliche Bösartigkeit zu.

Im histologischen Bild wurde nun von allen Autoren ein diffus infiltrierendes Wachstum festgestellt. Es wurden ferner zahlreiche Zellatypien, atypische Karyokinesen u. a. Zeichen beobachtet, die wir nur bei bösartigen Tumoren finden. Auch die klinischen Befunde bestätigen durchaus die Malignität dieser Geschwülste. Sie machen jedoch keine so starke Kachexie wie andere Carcinome; auch ist ihre Neigung zur Metastasenbildung und zu Recidiven nicht so ausgesprochen wie bei diesen. Der weitere klinische Verlauf zeigt ferner, daß die Krankheit länger dauert und die Mortalität geringer ist als bei anderen Carcinomen. Diese klinischen Befunde stimmen somit mit dem hohen Differenzierungsgrad dieser Tumoren überein. Zusammenfassend können wir also sagen, daß die Lymphoepitheliome sich hinsichtlich ihrer Bösartigkeit klinisch günstiger verhalten als andere bösartige epitheliale Neubildungen, daß wir aber nicht berechtigt sind, sie als gutartig anzusehen, da sie unbehandelt unbedingt zum Tode führen.

Die Differentialdiagnose dieser Tumoren ist ziemlich schwierig, da man sie leicht mit anderen Neoplasmen verwechseln kann, die ähnliche Befunde zeigen. Wie bei anderen Tumoren müssen wir eine klinische und histologische Differentialdiagnose unterscheiden. Die histologische Diagnose ist schon ausführlich behandelt worden, so daß uns hier nur noch die klinische zu besprechen übrig bleibt.

Die Lymphoepitheliome können in allen Lebensaltern vorkommen, doch bevorzugen sie wie andere Carcinome die fünfte und sechste Dekade. Das männliche Geschlecht ist etwas häufiger betroffen als das weibliche. Sie ulcerieren oft schon frühzeitig und sehen dann den Carcinomen äußerst ähnlich. Die Ulcerationen sind gewöhnlich oberflächlich mit grauweißem Wundboden und erhöhten Wundrändern, während die Carcinome meistens tiefe, kraterförmige Exulcerationen zeigen. Die Konsistenz der Lymphoepitheliome ist weicher als die der Carcinome. Bezüglich der Spontanblutungen erinnern sie bald an Sarkome, bald an Carcinome. Sie zeigen oft schon zu Beginn kleine Blutungen, die später so stark werden können, daß sie zur Todesursache werden. Sie bluten auch leicht bei Berührung wie alle malignen Tu-

moren mit Zerfallstendenz. Lymphknotenmetastasen können wie bei anderen epithelialen Neubildungen schon früh vorhanden sein; in der Regel treten sie jedoch erst später auf.

Die Lymphoepitheliome zeigen gewöhnlich ein sehr kräftiges lokales Wachstum. Sie können gelegentlich den ganzen Rachen ausfüllen. Eine ausgesprochene Kachexie fehlt meistens oder tritt erst im Endstadium auf. Das Allgemeinbefinden wird verhältnismäßig wenig in Mitleidenschaft gezogen. Sitzt der Tumor im Nasopharynx, so können Atembeschwerden auftreten, die den Patienten zum Arzt führen. In anderen Fällen wird er durch Schmerzen auf sein Leiden aufmerksam gemacht, die durch Läsionen des Tumors beim Kauakt hervorgerufen werden.

Besonders schwierig ist die Unterscheidung vom Lymphosarkom, das ebenfalls am häufigsten im Bereiche des lymphatischen Rachenringes sitzt. Die Lymphosarkome neigen jedoch mehr zu flächenartiger Ausbreitung und teilen sich oft in dicke, knollige Pakete auf. Sie wachsen infiltrierend und machen frühzeitig Metastasen. Die Neigung zur Ulceration ist gering. In den Metastasen sind die anfangs beweglichen Knoten im Gegensatz zu den Lymphoepitheliomen bald mit der Haut verwachsen. Da aber keines der angeführten Zeichen zur Sicherstellung der Diagnose ausreicht, empfiehlt es sich, in jedem Falle eine Probeexcision vorzunehmen und das excidierte Stück histologisch untersuchen zu lassen.

In der Therapie dieser Tumoren spielt die Röntgen- und Radiumbestrahlung eine große Rolle. Sie ist in den meisten Fällen wegen der Unmöglichkeit der radikalchirurgischen Operation die Methode der Wahl. Die Mehrzahl der Autoren hebt die außergewöhnliche Radiosensibilität dieser Geschwülste hervor. Es läßt sich in der Tat, wenn wir das vorliegende Material prüfen, nicht leugnen, daß diese Neoplasmen im allgemeinen prompt auf Bestrahlung ansprechen und sich schnell zurückbilden. Wenn es auch mehr als zweifelhaft ist, ob in allen diesen Fällen wirklich eine Dauerheilung erzielt worden ist, so muß doch hervorgehoben werden, daß die Lymphoepitheliome bedeutend besser als andere epitheliale Neubildungen durch Bestrahlung beinflußbar sind. Es geht dies auch daraus hervor, daß von allen behandelten Fällen sich nur einer völlig refraktär gegen Bestrahlung

verhielt (Fall Derigs), während alle anderen, wenn auch nicht immer geheilt, so doch weitgehend gebessert werden konnten.

Die günstige terapeutische Beeinflussung der Lymphoepitheliome durch Bestrahlung wurde von Schmincke auf den embryonalen Charakter dieser Tumoren zurückgeführt. Diese Erklärung scheint mir keine glückliche zu sein, da sich dann die weniger hochdifferenzierten Carcinome besser beeinflussen lassen müßten als die Lymphoepitheliome. Das ist aber, wie wir gesehen haben, nicht der Fall. Ich glaube eher, daß Vossenberg Recht hat, der die Strahlenwirkung auf den Zerfall der Lymphozyten zurückführt. In diesem Sinne spricht auch die therapeutische Beeinflussung unserer Fälle. Fall 1 z. B. war verhältnismäßig reich an Lymphozyten und wurde durch Bestrahlung geheilt. Fall 3 hingegen, bei dem verhältnismäßig wenig Lymphozyten gefunden wurden, sprach fast gar nicht auf Bestrahlung an, so daß zur Operation geschritten werden mußte.

Die Prognose der Lymphoepitheliome kann nach dem Gesagten niemals gut sein. Sie sind zwar prognostisch günstiger zu beurteilen als andere Carcinome, doch bleibt die Prognose stets ernst. Wir haben gesehen, daß selbst bei scheinbar vollkommener Abheilung noch nach ein bis zwei Jahren Metastasen bzw. Recidive auftreten können. Wir müssen daher auch bei scheinbar völliger Heilung die Prognose stets vorsichtig stellen. Die Aussichten auf Heilung sind ebenso wie bei anderen malignen Neubildungen am besten, wenn die Patienten frühzeitig ohne Metastasen in ärztliche Behandlung kommen.

Zusammenfassung.

Die zuerst von Schmincke und Régaud beschriebenen Lymphoepitheliome sind als hochdifferenzierte Carcinome aufzufassen, die den Bau ihres Mutterbodens weitgehend nachahmen. Ihre histologischen Eigentümlichkeiten, nämlich ihre Retikulierung und Durchsetzung mit Lymphozyten, erlauben uns, ihnen die gleiche Sonderstellung einzuräumen wie den Seminomen und anderen hochdifferenzierten Carcinomen. Mit der histologischen Differenzierung dieser Carci-

nome steht ihr klinisches Verhalten einigermaßen im Einklang. Sie sind, so weit wir bis jetzt sehen, weniger bösartig als andere Carcinome. Ihre günstige Beeinflußbarkeit durch Bestrahlung dürfte auf die innige Durchsetzung des Epithels mit Lymphozyten zurückzuführen sein.

Zum Schlusse meiner Arbeit möchte ich nicht verfehlen, Herrn Prof. Dr. Fischer für die freundliche Überlassung des Themas meinen Dank auszusprechen, insbesondere danke ich auch Herrn Privatdozent Dr. Ehrich für gütige Unterstützung bei der Arbeit.

Literaturverzeichnis.

Babés, A. Les tumeurs lymphoépithéliales. Ann. d'Anat. path. 8, 1929, 1105.

Campo, F. Tumore linfo-epiteliale del naso-faringe. Atti Clin. ote-ecc. iatr. Univ. Roma, 9, 1913, 441.

Derigs, P. Lymphoepitheliales Carcinom des Rachens mit Metastasen. Virch. Arch. 244, 1923, 1.

Ewing, J. Lymphoepithelioma. Amer. J. Path. 5, 1929, Nr. 2.

Ferreri, G. Zur Diagnose der lymphoepethelialen Geschwülste des Nasenrachenraums. Acta oto-laryng. 9, 1926, 440.

Gerst, E. Ein lymphoepitheliales Carcinom des Nasenrachens. Arch. Ohr- usw. Heilk. 1929, 153.

Greef, P. Über die lymphoepitheliale Geschwulst als biologisch besondere Geschwulstform. KL. W. 1929, Nr. 19.

Jovin. Les Lymphoépithéliomes du pharynx. Ann. Mal. Oreille 45, 1926, 729.

Nathan, W. Über einen Fall von Lymphoepithelioma thymi. Frankf. Z. Path. 37, 1929, 383.

Kneriger u. Priesel. Ein Beitrag zur Kenntnis der Thymome. Virch. Arch. 241, 1923, 475.

Schmincke, A. Über lymphoepitheliale Geschwülste. Beitr. path. Anat. 68, 1921, 161.

Grosse-Wietfeld. Über lymphoepitheliale Geschwülste. Inaug. Diss. Erlangen. 1930.

Vossenberg, A. Über lymphoepitheliale Geschwülste, besonders des Kehlkopfes. Z. Laryng. usw. 17, 1929, 153.

Lebenslauf.

Ich bin am 7. August 1908 in Ribnitz i. M. geboren. Ich besuchte dort die Vorschule und dann die dortige Realschule bis zur Quarta. Ostern 1921 trat ich in die Tertia des humanistischen Gymnasiums in Rostock ein, wo ich Ostern 1927 die Reifeprüfung ablegte. Da ich ursprünglich Maschinenbauingenieur werden wollte, arbeitete ich sechs Monate als Praktikant auf der Neptunwerft in Rostock und studierte zwei Semester Maschinenbau an der T. H. in Hannover. Aus wirtschaftlichen Gründen wechselte ich mein Studium und immatrikulierte mich im Herbst 1928 an der Universität in Rostock, um Zahnheilkunde zu studieren. Am 2. August 1929 bestand ich hier das Physikum und am 15. März 1932 das Staatsexamen.